

## РЕДОКС-АКТИВНЫЕ КОМПЛЕКСЫ МЕДИ(II) И ЦИНКА(II) С ОСНОВАНИЯМИ МАННИХА

Горбачевич Г.И.<sup>1</sup>, Фалетров Я.В.<sup>1</sup>, Логинова Н.В.<sup>1</sup>, Ковальчук Т.В.<sup>1</sup>,  
Петрашевская Т.В.<sup>1</sup>, Осипович Н.П.<sup>2</sup>, Ксендзова Г.А.<sup>1</sup>, Азарко И.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup>НИИ Физико-химических проблем, Минск, Беларусь

В последние годы наблюдается стремительное распространение грибковых инфекций. К основным лекарственным средствам для борьбы с ними относятся полиены и азолы [1]. Однако они малоэффективны в отношении многих культур плесневых грибов (*Fusarium spp.*, *Mucor spp.*, *Alternaria spp.* и др.) [2]. С целью решения этой проблемы осуществляется модернизация известных лекарственных средств и разработка новых субстанций, среди которых перспективными являются металлокомплексы с биоактивными органическими лигандами, в частности редокс-активными производными дигидроксibenзола [3].

Нами синтезированы и изучены комплексы Cu(II) и Zn(II) с 2-тетрагидро-1Н-1-пирролилметил-4,6-ди-*трет*-бутил-1,3-дигидроксibenзолом (HL<sup>I</sup>), 2-пиперидинометил-4,6-ди-*трет*-бутил-1,3-дигидроксibenзолом (HL<sup>II</sup>), 2-(1-азепанилметил)-4,6-ди-*трет*-бутил-1,3-дигидроксibenзолом (HL<sup>III</sup>), 2-морфолинометил-4,6-ди-*трет*-бутил-1,3-дигидроксibenзолом (HL<sup>IV</sup>), 2-(4-метилпиперазинометил)-4,6-ди-*трет*-бутил-1,3-дигидроксibenзолом (HL<sup>V</sup>). Методом потенциометрии установлено, что в водно-этанольной среде образуются комплексы Cu(II) и Zn(II) с мольным отношением M(II) : лиганд=1:2 и общими константами устойчивости  $\beta_2 = 1 \cdot 10^{14} \div 9 \cdot 10^{19}$ . По результатам элементного анализа, кондуктометрии, термогравиметрии, а также ИК-, УФ- и ЭПР-спектроскопии определены состав и структура их координационных узлов (плоскоквадратный [CuN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] и искаженный тетраэдрический [ZnN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]). Методом ЭПР показано, что в исследованных металлокомплексах отсутствует примесь феноксильных радикалов. Определено, что комплексы являются более липофильными ( $\log P_{ow} = 1,85-3,47$ ), по сравнению с соответствующими лигандами ( $\log P_{ow} = 0,95-1,25$ ). Результаты первичного скрининга показали, что соединения HL<sup>I</sup>-HL<sup>V</sup> обладают низкой антифунгальной активностью ( $RI < 60\%$ , где  $RI$  – степень ингибирования радиального роста мицелия) в отношении тест-культур плесневых грибов *Aspergillus niger*, *Fusarium spp.*, *Mucor spp.*, *Penicillium lividum*, *Sclerotinia sclerotiorum* и *Alternaria alternata*, в то время как комплексы Cu(II) и Zn(II) значительно активнее лигандов ( $RI \geq 80\%$ ). Это различие

может быть обусловлено высокой липофильностью комплексов. Среди синтезированных соединений следует выделить в качестве базовых структур все комплексы  $Zn(II)$  ( $RI=100\%$ ), антифунгальная активность которых существенно превышает ингибирующий эффект антибиотиков нистатина и тербинафина.

Ранее нами была установлена корреляция последовательностей величин  $RI$  и скоростей восстановления цитохрома  $c$  в рядах однотипных *o*-дифенольных производных оснований Манниха и их металлокомплексов [4], обусловленная одноэлектронным механизмом восстановления фермента редокс-активными формами этих соединений. Однако для *m*-дифенольных производных оснований Манниха  $HL^I-HL^V$  и их комплексов  $Cu(II)$  и  $Zn(II)$  вышеуказанная зависимость не выявлена, что свидетельствует об ином механизме восстановления фермента. Очень низкие величины скорости восстановления цитохрома  $c$  комплексами  $Zn(L^{IV})_2$  и  $Zn(L^V)_2$  или отсутствие восстановления этого фермента соединениями  $HL^{II}$ ,  $HL^{III}$ ,  $HL^V$ ,  $Zn(L^{II})_2$ ,  $Zn(L^{III})_2$  и  $Zn(L^{IV})_2$  может быть обусловлено способностью этих соединений, подобно супероксиддисмутазе, взаимодействовать с феноксильными радикалами, образующимися при их окислении цитохромом  $c$ .

Методом генерации супероксид-радикала из щелочного ДМСО [5] определена супероксиддисмутазная активность ( $IC_{50}$ ) синтезированных комплексов  $Cu(II)$  ( $16,3 - 36,2$  мкмоль/см<sup>3</sup>). Показано, что в условиях эксперимента соединения  $HL^I-HL^V$  и их комплексы  $Zn(II)$  не обладают активностью.

#### Литература:

1. Abu-Salah K. M. // British J. Biomed. Sci. – 1996. – Vol. 53. – P.122.
2. Singh N. // Clin. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 33. – P.1692.
3. Loginova N.V. et al. In: Pharmacologically active benzene derivatives: Synthesis, complexation with biometals, and biological evaluation of sterically hindered 1,2-dihydroxybenzene and *o*-aminophenol derivatives; Nova Science Publisher's, Hauppauge. New York. – 2012. P. 32–79.
4. Loginova N.V. et al. In: Cytochromes b and c: Biochemical Properties, Biological Functions and Electrochemical Analysis; Nova Science Publisher's, Hauppauge. New York. – 2013. – P. 125.
5. Hyland K. //Anal. Biochem. Vol. 135. – 1983. – P. 280-287.